

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 (1)

THÈSE

N°

(2)

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Place réservée aux nom, prénoms, date et lieu de naissance
du Candidat

GILIS-CYRULNIK Florence

29 Octobre 1941 à Marseille

Présentée et soutenue publiquement le 19.68

Place réservée au titre de la Thèse

PREUVES ACTUELLES D'UNE PATHOLOGIE
CHRONIQUE PAR ABUS DE BOISSONS ALCOO-
LISEES.

- à l'exception de la pathologie neuropsychiatrique -
(Etude bibliographique)

Président : M. H. PEQUIGNOT ,*Professeur*

Place réservée au nom et à l'adresse de l'Éditeur

PUBLICITE et IMPRESSION - Centre Polycopie -
118 Champs Elysées - Paris 8 è

(1) Indiquer le millésime de l'année civile au cours de laquelle la thèse a été soutenue.
(2) Le numéro de la thèse sera porté par le service de la Bibliothèque après soutenance.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 (1)

THÈSE

N° _____ (2)

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Place réservée aux nom, prénoms, date et lieu de naissance
du Candidat

GILIS-CYRULNIK Florence

29 Octobre 1941 à Marseille

Présentée et soutenue publiquement le _____ 1968

Place réservée au titre de la Thèse

PREUVES ACTUELLES D'UNE PATHOLOGIE
CHRONIQUE PAR ABUS DE BOISSONS ALCOO-
LISEES.

- à l'exception de la pathologie neuropsychiatrique -
(Etude bibliographique)

Président : M. H. PEQUIGNOT ,*Professeur*

Place réservée au nom et à l'adresse de l'Éditeur

PUBLICITE et IMPRESSION - Centre Polycopie -
118 Champs Elysées - Paris 8 è

(1) Indiquer le millésime de l'année civile au cours de laquelle la thèse a été soutenue.
(2) Le numéro de la thèse sera porté par le service de la Bibliothèque après soutenance.



1^{er}/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coote (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Gaillard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Leiong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Plédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques.	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel).	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale.	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	OUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (M.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie.	FAQUETTE (R.)
Bactériologie et Virologie.	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)

	MM.
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LÉPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FAOQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucard)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554025_0044

		MM.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
à titre personnel		BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)		PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
à titre personnel		LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)		ANDRÉ (R.)
— — —		BOUSSER (J.)
— — —		DREYFUS (B.)
Cliniques médicales	Bicêtre.	DEPARIS (M.)
	Broussais.	MILLIEZ (P.)
	Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié.	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine.	BOUDIN (G.)
	—	CONTE (M.)
	—	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)		DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)		BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)		RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)		WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
à titre personnel		GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)		HAMBURGER (J.)
à titre personnel		RICHEL (G.)
— —		CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		MOZZIGONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)		BRISAUD (H.)
à titre personnel		LEBOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY (S.)

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-physiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	H...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
à titre personnel	BRÉHANT (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JA00B (J.-L.)
	— BAUMANN (J.)
	Cochin LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Ol.)

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)
Médecine légale	{ CECCAL P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)

	MM.
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies Infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	{ COURSAQET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

MM.

Pathologie chirurgicale RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie SCHWARTZ (D.)
Néphrologie MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)
Conseiller administratif Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque.
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine. } M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs { Mme FORGET (F.),
Miles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires { Mmes CONTET (J.),
Miles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.),
LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

ATTENTION

Ne pas omettre, dans chaque exemplaire de thèse, l'impression, après les conclusions, du **permis d'imprimer**. Le dépôt des **105** exemplaires (formats in-8° imprimé ou in-4° dactylographié) est effectué à la Bibliothèque qui en délivre reçu autorisant la consignation pour l'examen.

Les thèses, exceptionnellement dactylographiées en **6** exemplaires (dépôt provisoire sous réserve de l'impression ultérieure avant remise du diplôme de doctorat) ou en **105** exemplaires (dépôt définitif), doivent être de format in-4°, agrafées, paginées, recouvertes d'une chemise et comporter la même présentation. (Circulaires ministérielles du 5-1-1943 et du 23-7-1952).

Les exemplaires non conformes **ne sont pas admis au dépôt**.

A Monsieur le Professeur Henri PEQUIGNOT

A Monsieur le Docteur Georges PEQUIGNOT

A Monsieur le Professeur Jean TREMOLIERES

A Madame le Docteur PEQUIGNOT

A mon père Louis GILIS

A mon oncle le Professeur Louis CARRERE

PREUVES ACTUELLES D'UNE PATHOLOGIE CHRONIQUE
PAR ABUS DE BOISSONS ALCOOLISEES

- à l'exception de la pathologie neuropsychiatrique -
(Etude bibliographique)

INTRODUCTION

On peut considérer comme liées à l'abus des boissons alcoolisées toutes les manifestations pathologiques frappant des buveurs excessifs et que la tempérance aurait pu éviter toutes choses égales d'ailleurs.

La question est obscurcie par diverses difficultés :

1. - Le seuil à partir duquel on peut parler d'excès est difficile à définir. D'un point de vue clinique, il y a deux difficultés :

a) Les effets neuropsychiques immédiats ne peuvent être pris comme critères en raison de grandes variations individuelles et du phénomène d'accoutumance ; d'ailleurs ces effets sont réversibles et on ne peut pas affirmer qu'ils s'accompagnent de lésions viscérales indélébiles. Inversement il est tout à fait possible que des lésions viscérales tardives surviennent après ingestion chronique de doses insuffisantes pour entraîner des effets immédiats notables.

b) Si on veut prendre comme critère les lésions viscérales tardives, on postule qu'elles sont dues à l'abus des boissons alcoolisées ; ce qui, dans de nombreux cas, est l'objet de contestations.

2. - En raison de son côté spectaculaire, l'ivresse est souvent considérée comme la principale conséquence de l'abus des boissons alcoolisées. En fait, le plus souvent, elle s'observe chez des buveurs occasionnels dont la ration

habituelle de boissons alcoolisées est faible ou très faible. Les "buveurs habituels" sont généralement "accoutumés" et rarement ivres.

3. - En parlant "d'alcoolisme" ou d'"alcooliques" on pense plus souvent à l'"alcoolomanie" qu'aux conséquences pathologiques de l'abus des boissons alcoolisées. Ainsi met-on l'accent sur une sorte de prédestination à boire (qui n'existe dans les pays les plus "alcoolisés" que chez une minorité de buveurs) plutôt que sur les conséquences de l'abus de boisson.

Pour éviter cet écueil nous parlerons d'"alcoolisation", d'"abus des boissons alcoolisées", de "buveurs excessifs".

4. - Toujours en vertu de la "prédestination" on a tendance à limiter la description des manifestations pathologiques de l'abus des boissons alcoolisées, à leurs causes et à leurs conséquences neuropsychiatriques. Ces manifestations existent indubitablement et certains malades ont en effet un appétit anormal et irrépessible pour les boissons alcoolisées accompagné de tout un cortège de troubles caractériels d'inadaptation sociale, de manifestations d'ivresse et finalement de troubles neuropsychiatriques. Mais ces malades ne représentent qu'une fraction de l'ensemble des victimes de l'abus des boissons alcoolisées. En insistant sur cet aspect, on laisse dans l'ombre toutes les manifestations viscérales notamment hépatiques liées à l'abus des boissons alcoolisées. Ces manifestations surviennent fréquemment chez des sujets exempts de troubles psychiques ou neurologiques notables.

5. - La disponibilité moyenne de boissons alcoolisées imprime à la pathologie par l'abus de boissons alcoolisées une extension et une allure très différente d'un pays à l'autre. Selon Sully LEDERMANN (1964) la proportion de buveurs excessifs dans une population serait mathématiquement liée à la consommation moyenne c'est-à-dire à la "disponibilité moyenne" qui découle de la situation économique (production, impor-

tation, exportation des boissons alcoolisées). Si on applique la formule qu'il a mise en évidence à la Hollande (consommation moyenne 3 L d'alcool pur par adulte et par an) et à la France (30 L d'alcool pur par adulte et par an) on trouve que le pourcentage de buveurs de plus 160 g d'alcool (correspondant à 2 L de vin à 10 ° ou à 4 L de bière à 5 ° ou à 1/2 litre de whisky à 40 °) est de 0,45 % en Hollande et de 7 % en France.

Il y aurait donc 15 fois plus de très gros buveurs en France qu'en Hollande. Il serait incroyable qu'il y ait 15 fois plus d'"alcoolomanes". Il est donc vraisemblable que ces "alcoolomanes" représentent une proportion importante des très gros buveurs hollandais et une proportion infime des très gros buveurs français.

Le problème de la boisson sera donc un problème limité, essentiellement économique et de pathologie viscérale.

La situation aux U.S.A. se situe entre ces deux extrêmes. La proportion de très gros buveurs y est probablement de l'ordre de 2 %.

6. - Le mécanisme des maladies viscérales par alcoolisation excessive est mal élucidé et l'abus des boissons alcoolisées n'est pas leur cause exclusive ; c'est pourquoi diverses interprétations s'opposent.

a) Certains soutiennent un effet toxique direct sur les cellules.

b) D'autres estiment que l'alcool est seulement un facteur de déséquilibre alimentaire, tel que pourrait le réaliser un régime à trop grande prédominance glucidique et/ou lipidique par exemple.

c) Enfin il est évident qu'un buveur excessif peut contracter une maladie non liée à l'abus des boissons alcoolisées ; ce qui peut conduire à attribuer abusivement à la boisson certains états pathologiques.

7. - Les manifestations viscérales attribuées à l'alcoolisation excessive étant très diverses il est possible que chacune des interprétations ci-dessus puisse être vraie dans certains cas et fausse dans d'autres.

Nous allons donc tenter de passer en revue les données sur lesquelles on peut s'appuyer pour affirmer que ces maladies viscérales sont bien dues à l'excès de boisson.

DONNEES CLINIQUES, STATISTIQUES ET EXPERIMENTALES

SUR L'ORIGINE ALCOOLIQUE DE DIVERS ETATS PATHOLOGIQUES

Les recherches dans ce domaine ont nécessairement eu comme points de départ les "impressions cliniques" des médecins qui ont remarqué ou cru remarquer la fréquence anormale de certains états pathologiques chez les buveurs excessifs.

Ces "impressions" doivent évidemment être prises en considération, mais demandent à être confirmées.

Nous dresserons donc d'abord le catalogue des maladies par abus d'alcool selon les cliniciens, puis nous rechercherons les confirmations ou les infirmations que des études épidémiologiques et expérimentales ont pu apporter.

1. - Inventaire des maladies par abus d'alcool selon les cliniciens (à l'exception de la pathologie neuropsychiatrique).

Ces maladies portent sur le tube digestif (gastrites alcooliques), les glandes annexes (hépatiques alcooliques, cirrhoses du foie, pancréatites) et le coeur (bériberi alcoolique, "myocardie" ou "cardiomyopathie" alcoolique).

2. - Etudes épidémiologiques

Les études épidémiologiques à la recherche d'un lien entre la pathologie et l'abus des boissons alcoolisées ont surtout porté sur l'analyse des statistiques de mortalité générale ou par certaines causes particulières. Ce genre d'études a surtout de l'intérêt dans les maladies les plus graves comme la cirrhose du foie pour lesquelles la mortalité est un bon reflet de la morbidité.

Des enquêtes épidémiologiques spéciales ont été d'autre part entreprises surtout depuis une dizaine d'années généralement sur les malades hospitalisés.

A. - Etudes de mortalité générale

a) Compagnies d'assurances : Les données de l'United Kingdom temperance and general provident institution (1841 - 1902) (HERCOD, 1905) font apparaître un risque augmenté de 50 à 75 % pour les non abstinents par rapport aux abstinents pour les groupes d'âge de 20 à 60 ans. La différence s'estompe ensuite pour les plus âgés. Plus récemment (1931 - 1948) les données de la Lincoln National Life Insurance Company (MENGE 1950) des U.S.A. montrent pour l'ensemble des buveurs un risque multiplié par 3 par rapport au risque "standard".

D'après les informations dont on dispose sur la lère de ces études il ne semble pas que les abstinents aient eu un genre de vie ou un niveau de vie différent de celui des non abstinents.

b) La surmortalité masculine : La surmortalité masculine est un fait biologique pendant les premières années de la vie. Elle s'efface ensuite, mais réapparaît de 35 à 50 ans comme le montre la comparaison des mortalités des deux sexes dans des ordres religieux (MADIGAN, 1957). (La seule objection que l'on puisse faire à ce genre d'études est que le célibat pourrait être plus mal supporté par les hommes que par les femmes) (LEDERMANN, 1964).

Quoiqu'il en soit il n'y a pas de raison de penser que d'un pays à l'autre, ce risque biologique de base varie de façon considérable. S'il s'observe des différences importantes, elles doivent donc être liées aux conditions de vie. La surmortalité masculine française est à un niveau anormalement élevé par rapport aux autres pays occidentaux que ce soit avant ou depuis la guerre après une amélioration transitoire contemporaine de la guerre ; il résulte d'une analyse des causes possibles de ce phénomène par Sully LEDERMANN (1964) que la consommation excessive de boissons alcoolisées pourrait être sa cause principale

Des études dans le temps en Bavière (BANDEL, 1928), en Prusse (id. 1930), en Italie (id. 1932) et en France (LEDER-MANN, 1964) font apparaître une covariation de la surmortalité masculine et de la quantité d'alcool ingérée (sous forme de bière, vin, ou alcool).

c) La mortalité par catégories professionnelles :

Des enquêtes Britanniques (DARIC, 1949 - Occupational Mortality, 1941 - id. 1951), Suisses (BERTILLON, 1889), Françaises (id.), s'échelonnant de 1860 à 1955 font apparaître un risque plus élevé dans les professions exposant le plus à l'abus de boissons (hôteliers, restaurateurs, garçons de café, etc...). Les données concernant leurs épouses lorsqu'elles sont disponibles (Occupational Mortality, 1941) montrent que leur mortalité diffère peu de la mortalité moyenne de l'ensemble des femmes de leur groupe d'âge.

Ainsi de nombreuses publications et tout récemment encore (FEBVAY et AUBENQUE, 1957) mettent en évidence un lien entre la mortalité générale et la quantité d'alcool consommée, mais il est certain qu'elles sont impuissantes à prouver la nature directement causale de ce lien. C'est pourquoi d'autres études ont été entreprises en particulier sur la nature des causes de mortalité plus spécialement accrues chez les buveurs.

B. - Etudes de la mortalité par certaines causes

Les données de la Lincoln National Life Insurance Company (période 1931 - 1948) (MENGE, 1950) déjà citées plus haut montrent chez les buveurs par rapport aux taux de la "basic table" que le nombre de cirrhoses est multiplié par 13,5 et le nombre de maladies cardiaques par 4 alors que la mortalité générale est multipliée par trois.

L'analyse de la mortalité départementale française par Sully LEDERMANN (1964) fait apparaître un lien entre l'alcoolisation et la fréquence des décès par tuberculose, cancer,

pneumonie. Une étude sur la mortalité des hôteliers, restaurateurs, cabaretiers et garçons de café en Grande Bretagne pendant la période 1949 - 1953 fait apparaître un accroissement particulier de risque pour la tuberculose, les maladies cardiovasculaires, les ulcères gastroduodénaux et surtout la cirrhose du foie.

Finalement les taux de mortalité les plus étudiés en fonction de l'alcoolisation des populations sont les cancers, la tuberculose pulmonaire, la cirrhose du foie (et la mortalité par "alcoolisme aigu et chronique" qui est la mortalité par alcoolisme neuropsychiatrique dont nous ne nous occupons pas ici".

a) Alcoolisation et cancer.

D'après une enquête britannique (Occupational Mortality, 1941) faite en 1930 - 32 il apparaît dans les professions exposées à l'abus de boissons un risque spécial de cancer de l'oesophage, de la bouche, de la gorge, des poumons et du rectum.

Mais certaines enquêtes tendent à montrer que l'abus du tabac serait fréquemment associé à l'abus des boissons alcoolisées (BRESARD, 1966). Il pourrait en résulter que certains cancers pourraient être liés à l'abus du tabac chez de gros buveurs.

SCHWARTZ, et collaborateurs ont effectué une enquête rétrospective en 1962 sur l'alcoolisation de certains cancéreux. Ils ont observé pour certaines localisations : langue, hypopharynx, larynx, oesophage et peut-être la cavité buccale et l'oropharynx, un niveau d'alcoolisation très élevé chez les malades interrogés ; les autres cancers y compris le cancer bronchique forment un groupe homogène à niveau d'alcoolisation nettement plus bas. Les auteurs ont pris grand soin dans leur analyse de dissocier les effets respectifs des boissons et du tabac qui pouvaient être diversement associés.

D'autres enquêtes à base de comparaisons géographiques (SCHWARTZ, LASSERRE, FLAMANT, LELLOUCH, 1966 - Id. 1967) ont été entreprises par le même groupe qui semblent confirmer ces premières constatations.

b) Alcoolisation et tuberculose pulmonaire

Il ressort de données hospitalières qu'il existe en France une proportion anormale de buveurs parmi les tuberculeux pulmonaires spécialement vers l'âge de 50 ans (LEDERMANN, 1964 - PITON et MIGNARDOT, 1957 - LEMENAGER, 1960).

Les enquêtes britanniques déjà citées montrent que les professions les plus exposées à l'abus de boissons alcoolisées ont une mortalité anormale par tuberculose même lorsqu'ils ne travaillent pas dans des conditions d'hygiène défavorables ou favorisant la contagion.

L'enquête française de FEBVAY et AUBENQUE (1957) fait apparaître que les groupes les plus frappés par l'alcoolisme sont également plus frappés par la tuberculose.

D'autre part Sully LEDERMANN (1964) a constaté des covariations de la consommation des boissons alcoolisées et de la mortalité tuberculeuse en France, jusqu'à la découverte de traitements spécifiques, vers 1948.

c) Alcoolisation et cirrhose

Pour les cancers aérodigestifs supérieurs et surtout pour la tuberculose pulmonaire il est assez évident que l'alcoolisation excessive ne joue qu'un rôle favorisant par modification du "terrain" des sujets.

Par contre relativement à la cirrhose du foie le rôle véritablement étiologique de l'alcool fait l'objet de discussions passionnées et pas toujours désintéressées.

La difficulté de vérifier les "impressions cliniques" est ici particulièrement grande. Tandis que les auteurs européens

et particulièrement français considéraient l'existence et la fréquence de la cirrhose "alcoolique" comme une évidence ne demandant pas vérification, les auteurs anglosaxons en étaient arrivés au Congrès panaméricain de Cuba en 1956 à nier presque complètement son existence.

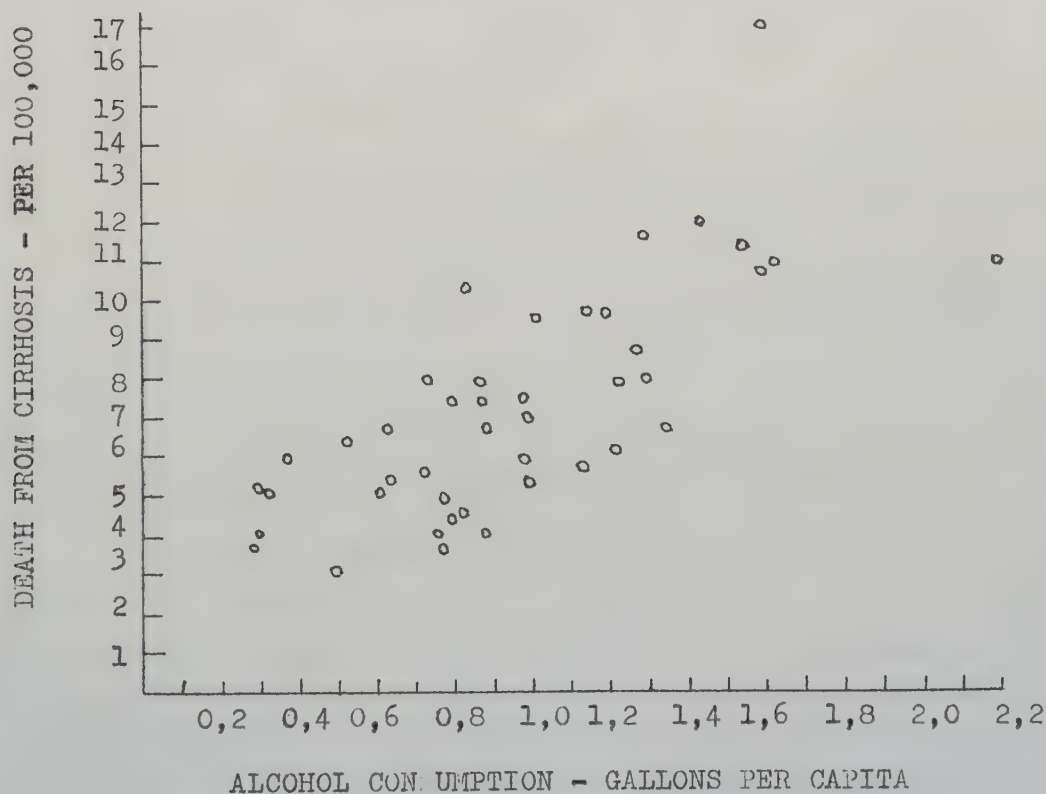
En fait le problème est compliqué par toutes sortes de circonstances :

- Il existe indiscutablement des cirrhoses non alcooliques d'étiologie définie ou inconnue.
- Beaucoup de buveurs excessifs ne sont pas cirrhotiques.
- L'abus de boissons alcoolisées pourrait ne jouer un rôle que très indirect, soit parce qu'elles fournissent un apport excessif de calories "vides" c'est-à-dire dépourvues de substances "protectrices" (protéines, substances "lipotropes", etc...) soit parce qu'elles entraînent par ailleurs une diminution de la quantité d'aliments absorbés. Il n'y aurait pas "intoxication" mais "dénutrition" ou "malnutrition" en "association" avec l'abus de l'alcool, ce qui sous-entendrait que les bien nourris pourraient, sans danger à long terme pour leur foie, boire en quantités excessives.
- Dans l'éventualité d'un effet "cirrhotique" de l'alcool les doses dangereuses ou très dangereuses et les délais d'apparition de la cirrhose sont à définir.

Sur le plan des statistiques de mortalité, deux types d'études peuvent être entrepris : les unes confrontant dans l'espace à un même moment la consommation de boissons alcoolisées et la mortalité par cirrhose dans divers pays, les autres étudiant dans un seul pays dans le temps l'évolution concomitante de la consommation et de la mortalité.

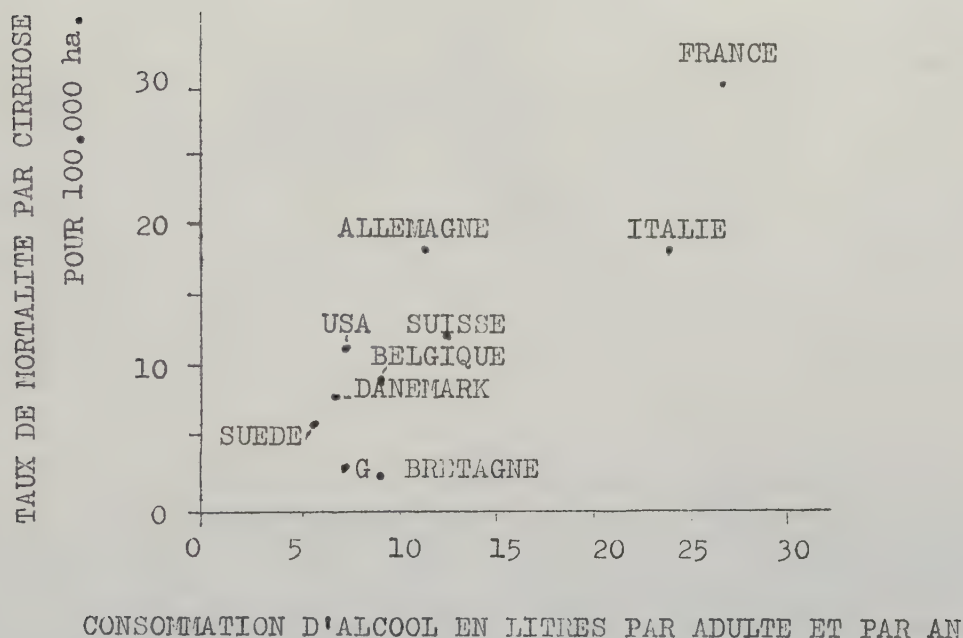
1/ Comparaison dans l'espace.

Le graphique suivant montre d'après JOLLIFFE et JELLINEK (1941) la corrélation entre la quantité moyenne d'alcool consommé et la mortalité par cirrhose dans 45 états des Etats Unis d'Amérique en 1939.



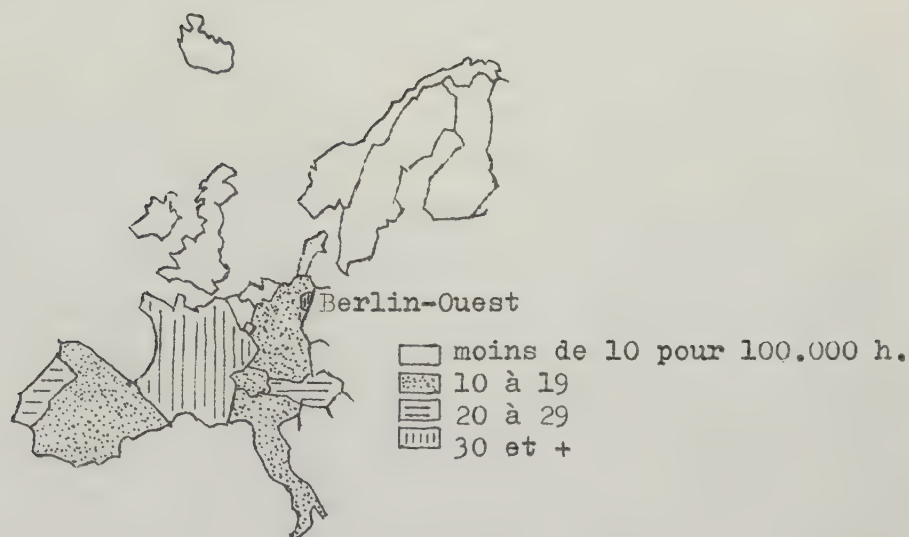
Relation between annual per capita consumption of absolute alcohol and the number deaths from cirrhosis reported by 45 states in 1939. (Modified after Jolliffe and Jellinek)

En Europe des faits analogues peuvent être relevés par comparaison des pays pour lesquels on dispose d'informations suffisantes sur la consommation.



On constate que les taux de mortalité par cirrhose et les consommations se classent grossièrement dans le même ordre.

La carte d'Europe occidentale ci-dessous montre que les pays sans vignobles situés au nord et à l'ouest de la France : Grande Bretagne, Belgique et Hollande, Luxembourg, Suède, Norvège, Danemark, Finlande ont une mortalité inférieure à 9 pour 100 000 habitants, tandis que les pays plus ou moins producteurs de vin ont une mortalité comprise entre 12 et 32 pour 100 000 habitants.



L'inventaire de ces faits montre l'extraordinaire diversité des taux de mortalité par cirrhose (dont les extrêmes varient du simple au décuple) dans des pays voisins ayant un niveau de vie et un genre de vie assez peu différents. Il n'est donc pas déraisonnable de penser que ces différences doivent provenir de la fréquence plus ou moins grande d'une cause particulière qui est vraisemblablement l'abus des boissons alcoolisées.

Néanmoins on peut toujours soutenir qu'une ou plusieurs causes non identifiées pourraient être à la fois responsables du classement des moyennes de consommations d'alcool et du classement des taux de mortalité par cirrhose sans qu'il y ait nécessairement un lien de causalité entre ces moyennes et ces taux.

D'autre part les niveaux de consommation moyens, même les plus élevés, sont inférieurs aux niveaux généralement considérés comme pathogènes. Ce sont des niveaux excessifs très su-

périeurs à la moyenne qui peuvent être pathogènes. Ainsi la moyenne consommée ne peut intervenir qu'indirectement en fonction de la courbe de répartition des consommations. Cette courbe n'est pas connue et peut varier d'un pays à l'autre. Il ne serait pas théoriquement impossible que dans certains pays, le nombre de buveurs excessifs arrive à être plus grand avec une consommation moyenne plus faible. Néanmoins si on accepte la formule de Sully LEDERMANN (1964) qui s'est révélée vraie dans tous les cas où elle a pu être vérifiée, le nombre de buveurs excessifs serait proportionnel au carré de la moyenne consommée par les non abstinents et celle-ci serait donc un indice valable.

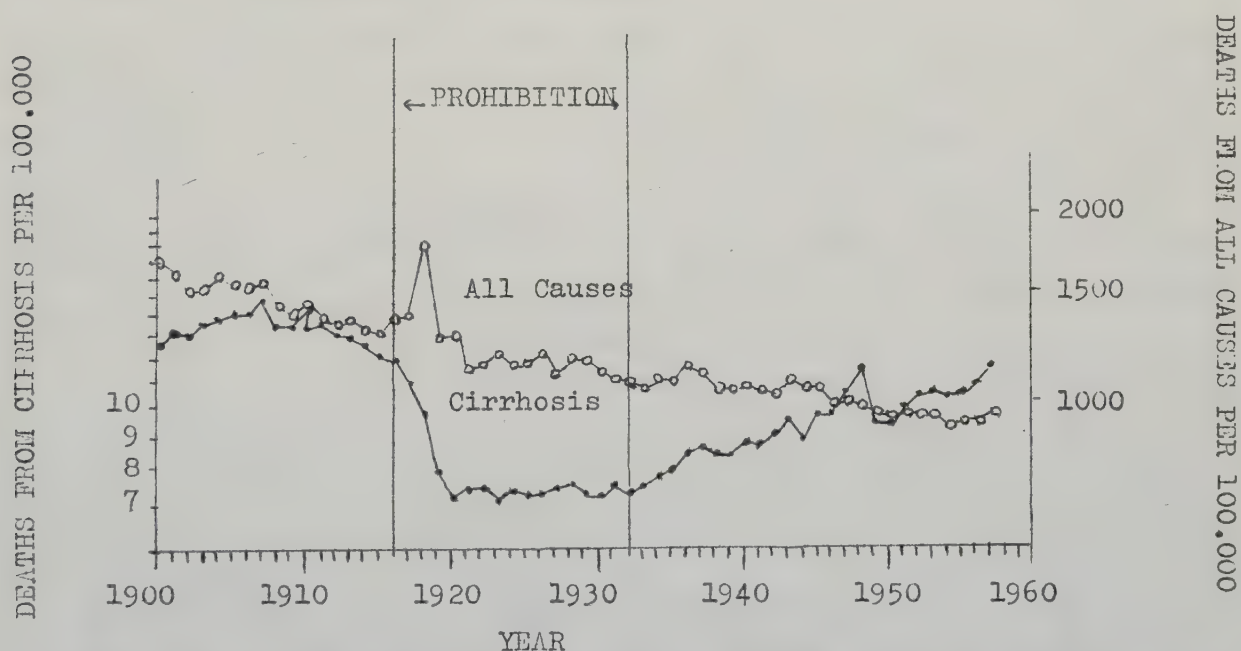
Mais nous venons d'employer à plusieurs reprises l'expression "buveurs excessifs" à laquelle nous n'avons pas donné la moindre définition et il est très manifeste que les comparaisons géographiques sont incapables de nous aider sur ce point fondamental. Ces comparaisons sont d'ailleurs entachées de causes d'erreurs difficiles à chiffrer tenant à l'hétérogénéité des méthodes de collecte des documents. Dans le cas particulier de la cirrhose il s'y surajoute une difficulté spéciale : les cirrhoses de causes non alcooliques n'ont pas nécessairement une fréquence semblable dans les pays qu'on compare. Par exemple la cirrhose posthépatitique pourrait être beaucoup plus fréquente dans certains pays en raison d'une endémie virale différente que nous ne sommes pas actuellement en état de chiffrer. C'est pourquoi d'autres études sont nécessaires.

2/ Comparaisons dans le temps.

Ce genre d'études n'est pas fondamentalement différent du précédent : il substitue la comparaison dans le temps à la comparaison dans l'espace. Comme les chiffres successifs sont obtenus dans le même lieu, par les mêmes méthodes et à partir des mêmes sources, il est vraisemblable que leur comparaison est beaucoup plus valable.

D'autre part l'endémie des autres causes de cirrhose doit être probablement plus constante.

Le graphique suivant emprunté à KLATSKIN (1964) montre l'évolution de la mortalité générale et de la mortalité par cirrhose de 1900 à 1957 aux Etats Unis. Cette période inclut la période de la prohibition qui s'étend de 1916 à 1931. On constate que la mortalité par cirrhose préalablement comprise entre 11 et 15 pour 100 000 habitants s'est abaissée en 4 ans entre 7 et 8 pour 100 000 où elle s'est maintenue jusqu'en 1932. Le retour à la liberté a été suivi d'une ascension progressive jusqu'à 11 pour 10 000 habitants.

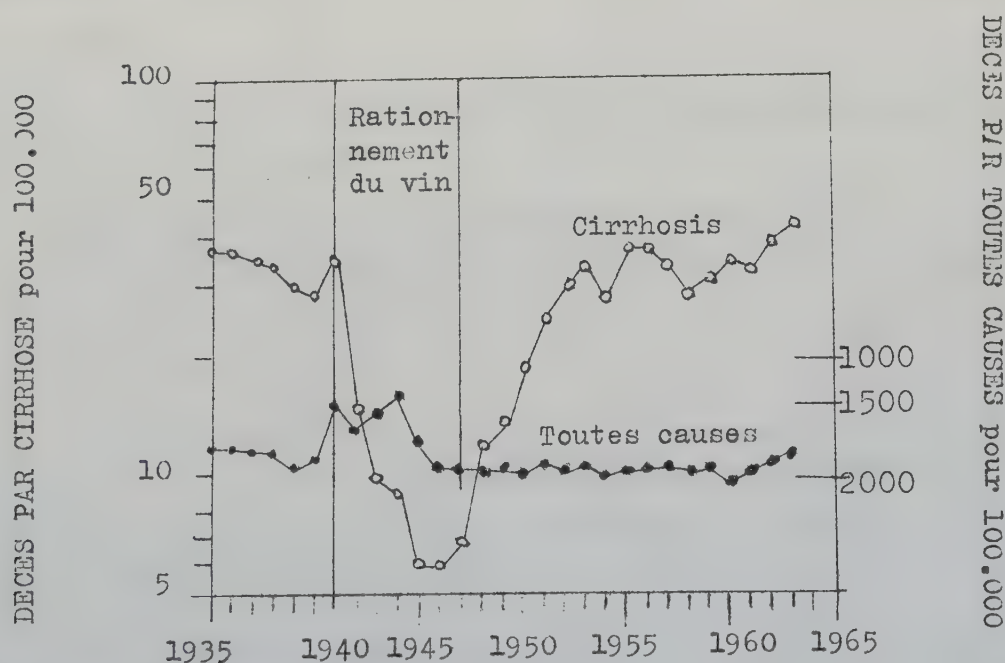


General mortality rate and deaths from cirrhosis in the United States during the years 1900 to 1959. Note the precipitous fall in the number of deaths from cirrhosis following enactment of the 18th Amendment, in 1916, and the steady rise since its repeal in 1932.

En France les restrictions de la guerre ont amené à des observations analogues (Sully LEDERMANN, 1956) : jusqu'en 1941, la consommation d'alcool (principalement sous forme de vin) y était aux alentours de 30 L d'alcool par adulte et par an et la mortalité par cirrhose de 16 à 17 pour 100 000 habitants ; de 1942 à 1947 la consommation a baissé aux alentours de 18 à

20 L (c'est-à-dire 1/3 de moins) et la mortalité a baissé jusqu'à 7 pour 100 000 habitants. Le retour aux rations d'avant-guerre a été suivi en quelques années (1950) du retour à un taux de mortalité de 17 pour 100 000. Par la suite le taux s'est encore élevé jusqu'à 32 (en 1956). Parallèlement une enquête menée dans 8 services hospitaliers a montré que pour l'ensemble de ces services le nombre total annuel d'hospitalisés pour cirrhose qui était inférieur à 50 en 1947 - 48, s'est élevé entre 300 et 600 en 1951 à 1957 (Assises Départementales sur les cirrhoses des 7 et 8 juin 1958).

A Paris le rationnement des boissons a été beaucoup plus intense que dans la France entière. La consommation s'est abaissée aux alentours de 3 à 5 L d'alcool par an et par adulte (au lieu de 30 à 35). La chute du taux de mortalité par cirrhose y a été véritablement stupéfiante passant de 35 à 6 pour 100 000 habitants de 1941 à 1945, pour remonter ensuite progressivement au chiffre d'avant guerre en 1953.



Mais si impressionnants que soient ces faits ils n'échappent pas aux critiques que nous avons déjà formulées : impossibilité d'affirmer que le lien entre variation de la consommation et mortalité par cirrhose est véritablement causal, impossibilité de définir par de telles études, le niveau de consommation à partir duquel l'effet cirrhogène apparaîtrait. C'est pourquoi des études épidémiologiques spéciales sont indispensables.

C. - Etudes épidémiologiques spéciales

Ces études, au lieu de partir de documents préexistants, visent à obtenir certains renseignements définis à partir de documents nouveaux. Elles ont été entreprises sur les relations entre cirrhose et alcool, mais aussi pour d'autres domaines où les statistiques de mortalités étaient inutilisables comme par exemple les relations avec l'alcool de certaines pancréatites ou de certaines gastrites.

En effet les statistiques de mortalité ne sont un reflet fidèle de la morbidité que pour des maladies très graves comme la cirrhose.

a) Etudes épidémiologiques spéciales sur alcool et cirrhose.

JELLINEK (1941) a approché le problème par le moyen de statistiques d'autopsies. Il constate que l'incidence de la cirrhose est multipliée par 7 chez les "alcooliques" comparés aux "non alcooliques".

D'autre part l'incidence de l'"alcoolisme" dans les cirrhoses varie selon lui considérablement d'un lieu à un autre : 27 à 86 % sur 913 autopsies totalisant 10 séries. Il estime à environ 50 ‰ la moyenne pour les Etats Unis.

Ces études conservent un défaut : elles ne mettent pas en évidence le niveau de consommation d'alcool pathogène.

C'est pour essayer d'élucider ce point que des enquêtes

par interrogatoire de cirrhotiques ont été entreprises en France depuis 1956 (PEQUIGNOT, 1958, 1963 a, 1963 b, 1965 a).

Dans ce pays selon l'impression clinique des médecins qui se traduit par des statistiques de services hospitaliers (PEQUIGNOT, 1965 a) et selon les estimations de AUBENQUE (1955) et de Sully LEDERMANN (1964) la cirrhose par abus de boissons alcoolisées représenterait environ 80 % des cas. La courbe de mortalité à Paris avant, pendant et après la dernière guerre paraît confirmer cette impression montrant pendant les restrictions une diminution de 80 % de la mortalité par cirrhose.

Il s'agissait de déterminer les quantités d'alcool consommées par les cirrhotiques dits "alcooliques" et de les comparer à la consommation d'une population "non cirrhotique" appariée par âge et par sexe.

Nous ne pouvons entrer dans le détail de la technique de l'enquête et de la discussion des résultats, mais seulement résumer les conclusions.

L'enquête a exclu les cirrhotiques d'étiologie non alcoolique définie tels que posthépatitiques, hémochromatose, etc... qui représentent environ 15 % des cas.

La comparaison de 381 cirrhotiques d'étiologie "inconnue" ou dite "alcoolique" (répartis en 8 séries dans 7 villes) à 381 témoins non cirrhotiques les montre semblables en ce qui concerne les âges, la répartition des sexes, le milieu social, le niveau de vie, les rations caloriques et protéiques. Les cirrhotiques ne diffèrent que sur un point : leur ration moyenne d'alcool (196 g) 2,5 fois supérieure à celle des témoins (80 g).

La classification des cirrhotiques et des témoins par rations d'alcool croissantes est donnée par le tableau suivant :

Rations d'alcool quotidiennes	Cirrhoses d'étiolo- gie "alcoolique" ou "inconnue"		Témoins	
	Nombre	%	Nombre	%
Moins de 80 g	13	4	198	52
80 à 160 g	142	37	146	38
Plus de 160 g	226	59	37	10
Ensemble des cas	381	100	381	100

On voit que la plupart des cirrhotiques (96 %) ont une ration supérieure à 80 g d'alcool (correspondant à 1 L de vin) et la plupart des témoins (90 %) ont une ration inférieure à 160 g d'alcool (correspondant à 2 L de vin). Ainsi se dégage-t-il la notion de trois zones de consommation :

moins de 80 g d'alcool zone d'inocuité
80 à 160 g d'alcool zone de danger
plus de 160 g d'alcool zone de grand danger.

La durée d'intoxication moyenne à plus de 80 g d'alcool par jour est de 27 ans chez les cirrhotiques.

Il ne semble pas exister de carence alimentaire d'apport et 75 % des cirrhotiques ont un signe évident de la maladie avant toute diminution de leur ration alimentaire.

84 % de la ration d'alcool est consommée sous forme de vin.

Ainsi l'abus des boissons alcoolisées paraît-il bien être le facteur responsable de l'extraordinaire surmortalité par cirrhose frappant certains pays occidentaux comparés à d'autres où le genre de vie est peu différent sauf en ce qui concerne la boisson. L'appréciation du pourcentage de cirrhoses "alcooliques" par rapport à l'ensemble des cirrhoses paraît pouvoir se faire au niveau des statistiques de mortalité en soustrayant du

taux brut pour 100 000 habitants le taux observé dans les pays les plus favorisés ou au cours de restrictions d'alcool imposées (expérience de la prohibition aux Etats-Unis, expérience de la guerre en France). Ce taux qui représente les cirrhoses "non alcooliques" dont la mortalité n'est pas influencée par la restriction d'alcool est compris entre 3 et 7 pour 100 000 habitants de sorte que la cirrhose "alcoolique" pourrait être considérée comme à peu près inexistante en Grande Bretagne et en Scandinavie comme représentant 50 % des cas en Suisse et aux Etats Unis, 60 à 70 % des cas en Allemagne occidentale, en Italie, en Autriche, au Portugal et 80 % des cas en France et à Berlin-Ouest.

La forme sous laquelle l'alcool est consommé paraît sans influence particulière.

Ainsi nous sommes sûrs de l'existence de la cirrhose "alcoolique" et capable de fixer approximativement les dosages "cirrhogènes".

Il est difficile de mesurer le risque de devenir cirrhotique pour un gros buveur.

D'après les enquêtes françaises sur la consommation d'alcool des cirrhotiques (PEQUIGNOT 1958, 1963 a, 1963 b, 1965) et en appliquant la formule de Sully LEDERMANN au calcul de la répartition des consommations à partir de la moyenne on peut tenter une appréciation de l'accroissement du risque pour un adulte de décéder de cirrhose en fonction de rations d'alcool croissantes.

	Répartition des 30 000 000 d'adultes français en fonction de leur consommation d'alcool quotidienne (1)		Répartition des 15 000 cirrhotiques décédés annuellement en France en fonction de leur consommation d'alcool quotidienne		Taux de mortalité par 100 000 adultes de chaque groupe
	%	Nombre	%	Nombre	
Ensemble des consommateurs	100 % =	30 000 000	100 % =	15 000	50
Consommateurs de moins de 80 g d'alcool	74 % (1) =	22 200 000	20 % (2) =	3 000	14
Consommateurs de 80 à 160 g	19 % (1) =	5 700 000	30 % (3) =	4 500	79
Consommateurs de plus de 160 g	7 % (1) =	2 100 000	50 % (3) =	7 500	357

(1) Répartition estimée à partir de la ration moyenne à l'aide de la formule de Sully LEDERMANN (cf alcool, alcoolisme, alcoolisation Tome I p. 279, 1954).

(2) D'après les estimations de Sully LEDERMANN et de AUBENQUE ; d'après une enquête hospitalière sur 505 cas de cirrhoses et d'après les études comparées de mortalité dans l'espace et dans le temps.

(3) D'après une enquête sur la consommation d'alcool des cirrhotiques "alcooliques" et d'"étiologie inconnue" totalisent 381 cas en 8 séries dans 7 villes de France.

Il résulte du tableau ci-dessus que le risque serait multiplié par 6 pour les consommateurs de 80 à 160 g d'alcool et par 25 pour les consommateurs de plus de 160 g d'alcool, par rapport à ceux qui consomment moins de 80 g (ces chiffres ne représentent évidemment qu'un ordre de grandeur basé sur des estimations vraisemblables à vérifier sur le terrain). On peut conclure que l'alcool peut être cirrhogène à partir d'une dose de 80 g par jour et beaucoup plus encore avec une dose de 160 g.

Mais ce genre d'étude est impuissant à éclairer le mécanisme de cet effet cirrhogène. C'est pourquoi des études expérimentales ont été entreprises que nous envisagerons plus loin.

b) Alcool et pancréatite

La plupart des auteurs admettent l'étiologie alcoolique comme une des étiologies possibles des pancréatites (TREMOLIERES et coll. 1963, ERB et GRIMES, 1960) encore que pour certains l'alcool n'aurait qu'un effet aggravant (MALLET-GUY et FEROLDI, 1966). Mais la fréquence de cette étiologie est très diversement appréciée et les opinions diffèrent suivant la variété de pancréatite considérée.

En ce qui concerne les pancréatites aiguës on a rapporté des cas de mort subite par alcoolisme aigu où l'autopsie révélait une pancréatite aiguë (ARON et JACOB, 1930, DALGAARD, 1956) et divers auteurs estiment entre 20 et 50 % la fréquence des pancréatites aiguës "alcooliques" (BERNARD 1963, MYERS et KEEFER, 1934, RICH et DUFF, 1936, WIENER et TENNANT, 1938, PAXTON et PAYNE, 1948, BOCKUS et RAFFENSBERGER, 1948).

Mais CAMATTE, GAUTHIER et SARLES (1964) après une enquête par interrogatoire constatent que les malades atteints de pancréatites aiguës ont une consommation d'alcool ne différant pas significativement de celle des témoins.

Pour la majorité des auteurs l'alcool serait surtout une cause possible de pancréatite chronique. Mais la fréquence de

cette étiologie varie selon les publications : 4 % (HERFORT, 1963), 25 % (GARCIA GUIJARRO, 1963), 66 % (GADRAT et coll., 1964), 88 % (OWENS et HOWARD, 1958). L'alcool est particulièrement incriminé à l'origine des pancréatites calcifiantes (HOWARD et EHRLICH, 1960). Sur la base d'enquête par interrogatoire TREMOLIERES, (1963) et SARLES, (1964) ont constaté respectivement une ration d'alcool moyenne de 180 g et de 160 g dans les pancréatites chroniques calcifiantes. Ces chiffres sont analogues à ceux qu'on observe dans les cirrhoses alcooliques.

En conclusion l'alcool paraît être la cause de certaines pancréatites. Si son rôle est nié par certains dans les pancréatites aiguës, la plupart l'admettent dans certaines pancréatites chroniques particulièrement les pancréatites calcifiantes.

c) Alcool et gastrite

La gastrite aiguë alcoolique est si courante qu'elle n'est niée par personne (BERNARD et coll., 1964, PALMER, 1954, WILLIAMS, 1956, DEBRAY, 1953). Certains tiennent pour acquis qu'elle peut par répétition aboutir à une gastrite atrophique (DEBRAY, 1953, BEAZELL et IVY, 1940, HELLER, 1955) soit par action directe de l'alcool (BERNARD et coll., 1964, DEBRAY, 1953) soit par carence protidique (PALMER, 1954, HELLER, 1955, BEAZELL et IVY, 1940) soit en raison d'une cirrhose ou d'une hypertension portale associée (PALMER, 1954, BEAZELL et IVY, 1940, LAMBLING et coll., 1959).

D'autres estiment que le lien entre l'abus d'alcool et la gastrite chronique n'est pas certain (WILLIAMS, 1956). LAMBLING et collaborateurs (1959) constatent que parmi leurs malades il n'y a pas plus de gastrites chez les dyspeptiques "alcooliques" que chez les dyspeptiques "non alcooliques". Les ulcères ne sont pas plus nombreux non plus mais saignent 2 fois plus souvent et plus gravement (ainsi paraît s'expliquer peut-être la mortalité anormale par ulcère mentionnée par certains chez les buveurs (JEFFREY, 1964). Mais si la gastrite atrophique n'a pas une fréquence particulière chez les "alcooliques", elle est par

contre très fréquente chez les cirrhotiques et les auteurs se demandent si l'atteinte hépatique ou l'hypoalbuminémie doivent être mises en causes.

En conclusion s'il existe certainement une gastrite aiguë par abus de boissons alcoolisées, son passage possible à la chronicité n'est pas universellement admis.

3. - Etudes expérimentales

Ainsi qu'il était naturel, des chercheurs se sont efforcés de reproduire expérimentalement les effets pathologiques que les médecins déclaraient observer cliniquement. Ils ont principalement étudié l'action de l'alcool sur le foie ; quelques travaux ont été consacrés à l'estomac et au pancréas.

A. - Etudes expérimentales sur les effets de l'alcool sur le foie

Ces études comprennent des expérimentations animales et des études sur l'homme s'apparentant de plus ou moins près à des expérimentations proprement dites. L'expérimentation animale a consisté essentiellement en expériences sur le rat qui posent toutes sortes de problèmes théoriques et pratiques relatifs aux doses d'alcool, au régime donné par ailleurs, à la durée d'observation. En particulier faut-il donner l'alcool en plus d'une ration considérée comme normale ou le substituer à une partie des calories glucidiques et/ou lipidiques ?

Les études sur l'homme comprennent surtout des examens histologiques du foie par ponction biopsie et des explorations des "fonctions hépatiques" chez des buveurs excessifs. Plus récemment (RUBIN et LIEBER, 1967) de véritables expérimentations ont été entreprises chez des volontaires soumis à une alcoolisation contrôlée.

Il y a environ dix ans l'opinion presque universelle était que les cirrhoses "alcooliques" n'étaient qu'un cas particulier

des cirrheses "nutritionnelles" réalisées chez le rat par carence en protéines et/ou en facteurs lipitropes (GLYNN et coll., 1948, HARPER et coll., 1954, KOCH-WESER, de la HUERGA et POPPER, 1953, KLATSKIN, 1953, BEST, 1949). Actuellement cette opinion est encore défendue par certains qui s'appuient sur deux types de travaux menés les uns chez des hommes cirrhotiques, les autres chez des rats.

Le premier groupe de travaux (SUMMERSKILL et coll., 1959, ERENOGLU et coll., 1964) fait état de la non nocivité de boissons alcoolisées données à des cirrhotiques "alcooliques" correctement nourris à l'hôpital. En fait ces travaux sont peu convaincants parce que les quantités d'alcool sont données en quantités modérées pendant une période courte. Il est certain que, sur un plan pratique, ces observations ne sauraient avoir pour conséquence de permettre à de tels malades la consommation "modérée" de boissons alcoolisées ; car on sait bien qu'elle deviendrait dans la plupart des cas très excessive.

Le deuxième groupe de travaux porte sur la non nocivité pour le rat atteint de cirrhose nutritionnelle expérimentale de l'alcool associé à un régime adéquat visant à l'amélioration de la cirrhose. Tout récemment TAKADA et coll. (1967) ont pu observer l'amélioration clinique, histologique et biologique de cirrheses nutritionnelles du rat avec une ration comprenant 36 % de calories alcooliques et un régime par ailleurs adéquat. Toutefois à l'ultramicroscope les mitochondries des rats consommant de l'alcool étaient plus altérées que celles des rats ayant un régime thérapeutique adéquat sans alcool. On voit que la "non nocivité" dépend des critères sur lesquels on la juge.

Mais face à cette opinion traditionnelle, les publications de KLATSKIN (1961), de DI LUZIO (1958), et de LIEBER (RUBIN et LIEBER, 1967, LIEBER et SCHMID, 1961, LIEBER et DE CARLI, 1966, LIEBER et SPRITZ, 1966) fournissent des arguments en faveur d'une action véritablement "toxique" de l'alcool sur le foie. KLATSKIN a bien résumé l'état de la question en 1961 :

Il admet que l'abus de boissons alcoolisées peut être un facteur de carence d'apport en protéines et facteurs lipotropes entraînant une "malnutrition" améliorable par une supplémentation en protéines.

Mais il remarque que :

- 1) des buveurs bien nourris peuvent quand même devenir cirrhotiques
- 2) la cirrhose est une complication rare des malnutritions graves
- 3) la cirrhose alcoolique est plus grave que les cirrhoses nutritionnelles et est histologiquement différente
- 4) le sevrage d'alcool sans supplémentation protéique améliore les cirrhoses alcooliques.

Il cite les premiers travaux de LIEBER (LIEBER, DE CARLI et SCHMID, 1960) montrant que chez le rat, la stéatose aiguë alcoolique du foie n'est pas due à une surcharge calorique sans protéine ni facteur lipotrope, puisqu'une surcharge aiguë isocalorique en glucose n'a pas les mêmes effets.

Depuis, LIEBER a développé ses études à la fois chez le rat et chez l'homme (LIEBER et SCHMID, 1961, LIEBER et DE CARLI, 1966, LIEBER et SPRITZ, 1966, RUBIN et LIEBER, 1967). Ces études ont montré dans l'ensemble que les stéatoses hépatiques surviennent après administration prolongée d'alcool en dépit de régimes par ailleurs adéquats. Les effets protecteurs de la choline et de la D.L. Méthionine sont seulement partiels et ne s'observent qu'à des doses "pharmacodynamiques".

Certains pensent (HIMSWORTH, 1960, POPPER et coll., 1955), d'autres nient (ALBOT et coll., 1957, THALER, 1962) que la stéatose soit un stade indispensable sur le chemin de la cirrhose. Dans la première hypothèse on pourrait penser qu'il y a d'abord un trouble du métabolisme des lipides retentissant secondairement sur le foie. Mais une récente publication de

LIEBER (RUBIN et LIEBER, 1967) rapporte que, chez l'homme, il existe, dès le 7ème jour d'une surcharge alcoolique croissante jusqu'à 46 % des calories, des altérations des mitochondries, visibles à l'ultramicroscope, qui précèdent de plusieurs jours l'apparition de la stéatose.

Parallèlement à ces études expérimentales, des études du foie chez des alcooliques ont permis de saisir des stades évolutifs des lésions hépatiques sur le chemin de la cirrhose. Des études des "fonctions hépatiques" (KNOTT et BEARD, 1966) peuvent montrer des anomalies importantes chez de gros buveurs bien nourris asymptomatiques et ces anomalies s'améliorent par le sevrage.

Des études histologiques par ponction biopsie ont permis de décrire toutes sortes d'altérations (ALBOT et PARTURIER, 1956, THALER, 1962, RUBIN, KRUS et POPPER, 1962, HARGROVE et coll., 1962, BERTRAND et coll. 1966) stéatose, nécrose, présence de "corps de MALLORY", etc... qui peuvent être considérées comme des états "pré-cirrhotiques". Ainsi se précise la notion d'une "hépatite alcoolique" pouvant aboutir à la cirrhose. Ces diverses études paraissent se recouper avec les études expérimentales proprement dites qui ne dépassent pas ce stade.

Par ailleurs des études hémodynamiques (STEPHENSON, 1959, BERNARD et coll., 1965) demandant confirmation montreraient sous l'influence de l'alcool la possibilité de perturbations aiguës de la circulation hépatique qui pourraient être la cause de certaines lésions histologiques.

Ainsi, après avoir été niée, l'origine "toxique" des cirrhoses alcooliques reste contestée ; mais elle repose sur des arguments sérieux.

Un point reste obscur : il y a probablement moins d'un gros buveur sur 10 qui devient cirrhotique. Même en tenant compte du fait que beaucoup d'entr'eux meurent avant l'âge de la cirrhose alcoolique décompensée (qui est aux alentours de

55 ans en moyenne), il subsiste que certains sont mystérieusement protégés, ce qui amène à soulever le rôle d'un facteur génétique ou de facteurs associés, notamment infections intestinales qui sont elles-mêmes peut-être favorisées par l'abus de boissons alcoolisées (VACHON et coll., 1953, MARTINI et coll. 1957).

B. - Expérimentation des effets de l'alcool sur le pancréas.

Chez l'homme atteint ou non de pancréatite on a rapporté (DREILING et coll., 1952) que l'alcool en perfusion intraveineuse diminue le volume sécrété et n'augmente pas la concentration du suc pancréatique. Ce qui amène à supposer que l'action éventuelle de l'alcool ne pourrait se faire que par voie digestive par stimulation de la sécrétion pancréatique peut-être associée à un spasme oddien.

L'injection d'alcool à 20 % ou de bile (HONG et coll., 1962) dans le canal pancréatique du lapin lié est susceptible de déclencher des lésions assez semblables à celles de la pancréatite aiguë hémorragique humaine. Le sérum salé et la tuberculine sont mieux supportés.

Dans une préparation chez le chien consistant à lier le cholédoque et à exclure le duodénum, l'instillation d'alcool dans cette poche déclenche dans 4 cas sur 5 des réaction inflammatoires au niveau du pancréas (LAZARO et coll., 1966). Les auteurs croient à une stimulation sécrétoire par voie lymphatique.

TREMOLIERES et collaborateurs (1963) injectant chez le rat 3 g d'alcool par kg de façon répétée à 2 jours d'intervalle provoquent dans plus de la moitié des cas des pancréatites aiguës oedémateuses ou éventuellement hémorragiques avec cytotéonécrose comparables à celles de l'homme. La fréquence de ces pancréatites est d'autant plus grande que le régime est surchargé en graisses et limité en vitamine du groupe B.

Ainsi d'après certaines de ces expérimentations l'alcool paraît susceptible dans certaines conditions de déclencher une pancréatite aiguë.

C. - Gastrites expérimentales

Il s'agit toujours de gastrites aiguës déclenchées par des alcools concentrés.

Chez le cobaye (WILLIAMS, 1956) les lésions érosives ou ulcéro hémorragiques apparaissent à une concentration de 40 %.

Chez le chien (BERNARD et coll., 1964) l'alcool à une concentration supérieure à 20 % déclenche, si le volume est suffisant et le contact d'au moins 2 heures, des lésions inflammatoires intenses avec oedème de la muqueuse et hémorragies.

L'étude la cinétique histoenzymatique chez le rat (WEGMANN et VERNE, 1964) montre un profil particulier après administration unique d'alcool à 56 ° (0,2 ml par 100 g de poids). Les modifications enzymatiques sont différentes de celle qu'on observe dans l'ulcère de contrainte ou après instillation d'acide chlorhydrique. Ainsi il paraît bien établi que les alcools concentrés sont susceptibles expérimentalement de déclencher une gastrite aiguë.

CONCLUSION

Nous avons tenté de passer en revue la pathologie chronique liée à l'abus des boissons alcoolisées à l'exception de la pathologie neuropsychiatrique.

Nous avons rencontré des difficultés résultant des divergences d'opinion sur les états pathologiques à attribuer à l'alcoolisme. Nous avons vu également que le seuil de toxicité chronique est difficile à définir et que le mécanisme des effets pathologiques est très mal connu.

Malgré ces difficultés il nous semble qu'un certain nombre de points peuvent être considérés comme acquis :

1) L'abus des boissons alcoolisées augmente la mortalité par de nombreuses causes, comme par exemple la tuberculose pulmonaire, certains cancers, les ulcères gastroduodénaux, sans qu'on puisse considérer que l'alcool en constitue la cause unique ou principale. Dans ces cas l'abus des boissons alcoolisées apparaît comme une circonstance aggravante ou déclenchante ou adjuvante.

2) Il existe des arguments sérieux basés sur des études épidémiologiques et expérimentales permettant d'attribuer plus directement à l'abus des boissons alcoolisées la cause de certaines pancréatites, de certaines cardiopathies et surtout de certaines cirrhoses.

3) Le seuil de toxicité chronique de l'alcool varie certainement selon les individus dans des proportions importantes. Mais évidemment le risque augmente avec la dose. D'après les études dont nous avons connaissance, il semblerait que pour un adulte le risque d'atteinte viscérale est insignifiant ou nul pour une dose quotidienne inférieure à 80 g d'alcool (c'est-à-dire 100 ml environ) soit la quantité présente dans un litre de vin à 10 ° ou 2 litres de bière à 5 ° ou un quart de whisky à 40 °.

A partir de cette dose de 80 g un risque apparaît, qui est beaucoup plus grand à partir d'une dose de 160 g d'alcool.

Il faut insister sur le fait que cette pathologie viscérale par abus chronique de boissons alcoolisées est le résultat d'un excès quotidien, poursuivi pendant des années (le plus souvent 20 ou 30 ans) chez des sujets neurologiquement accoutumés et n'ayant dans la majorité des cas que peu ou pas d'anomalies du comportement. On comprend que sa prophylaxie soit particulièrement difficile. Il semblerait donc que des mesures économiques visant à diminuer la quantité de boissons alcoolisées disponibles seraient plus efficaces qu'une action de médecine préventive proprement dite.

Vu, le président de la thèse
Pr. H. PEQUIGNOT

Vu, le doyen de la
Faculté
G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

B I B L I O G R A P H I E

OUVRAGES GENERAUX

Any question ? (1963) Alcoholic congestive heart failure -
Brit. Med. J. 1 597

AUBENQUE, A., (1955) - A propos de la proportion des cirrhoses
du foie d'étiologie alcoolique. Revue de l'Alcoolisme oct - déc
p. 296 - 299

BEAZELL, J.M., IVY, A.C. (1940) The influence of alcohol on the
digestive tract - a review Quart. J. Stud. Alc. 1 : 45 - 73

BERNARD, A., (1963) dans Les Pancréatites aiguës, Doin, Paris
p. 94

BURCH, G.E., WALSH, J.J., (1960) Cardiac Insufficiency in chro-
nic alcoholism - Amer. J. Cardiol., 6, 864

DEBRAY, C., (1953) - L'estomac des alcooliques - Rev. Prat. 3 :
2393 - 2400

DEPARIS, M., SARRAZIN, A., MANIGAND, G., AUZEPY, P., TRIBOUILLOY,
M., PONCHAUX, M.C., (1966) Les cardiomyopathies alcooliques
(coeur des cirrhoses exclu) A propos de 3 cas d'insuffisance
cardiaque chez des éthyliques. Coeur et Médecine Interne 5, 3 :
251 - 271

ELIASER, M., GIAN SIRACUSA, F., (1956) The heart and alcohol -
Calif. Med. 84 : 234 - 236

EVANS, W., (1961) Alcoholic cardiomyopathy - Amer. Heart J. 61:
556 - 567

GARCIA GUIJARRO, F., (1963) Pancreatitis y vias biliares -
Medicina Esp. 50 : 73 - 83

HELLER, H., (1955) The nutritional aspect of chronic alcoholism.
Brit. J. Addict., 52, 45 - 53

- HIMSWORTH, H.P., (1960) The liver and its diseases Harvard University Press., Cambridge
- HOWARD, S.M., EHRLICH, E.W., (1960) The natural cause of pancreatitis. Surg. Clin. North Amer. 40 : 1503
- JEFFREY, E.C., (1964) Alcohol and death rate. Report XXII, 2, American Businessmen's research Foundation, 431 South Dearborn, Chicago 5
- KLATSKIN, G., (1953) The role of Alcohol in the pathogenesis of cirrhosis Yale J. Biol. Med. 26 : 23 - 27
- KLATSKIN, G., (1961) Alcohol and its relation to liver damage. Gastroenterology 41. 5 : 443 - 451
- LASSERRE, O., FLAMANT, R., LELLOUCH, J., SCHWARTZ, D., (1967) Alcool et cancer - Etude de pathologie géographique portant sur les départements français - Bull. de l'I.N.S.E.R.M. 22, 1. 53 - 60
- LEDERMANN, S., (1956) - Alcool, Alcoolisme, Alcoolisation - Cahier n° 29 - Institut National d'Etudes démographiques - Presses Universitaires de France
- LEDERMANN, S., (1964) - Alcool, Alcoolisme, Alcoolisation - Cahier n° 41 de l'Institut National d'Etudes Démographiques - Presses Universitaires de France
- LIEBER, C.S., DE CARLI, L.M., SCHMID, R., (1960) - Stimulation of hepatic fatty acid synthesis by ethanol in vivo and in vitro. J. Clin. Inv., 39 : 1007
- MALLET-GUY, P., FEROLDI, J., (1966) Essai de classification des pancréatites chroniques - Arch. Mal. App. Dig. 55 : 541 - 546
- Occupational Mortality (1941) The Registrar general's decennial Supplement, England and Wales, Part II a, H.M. Stationery Office, London
- Occupational Mortality (1951), The Registrar general's decennial Supplement, England and Wales, Part. II, vol. I, H.M. Stationary Office, London

PALMER, E.D. ; (1954) - Gastritis, a revaluation - Medicine Baltimore 33 : 199 - 290

PITON, J., MIGNARDOT, J., (1957) - Alcoolisme et tuberculose en milieu phtisiologique - Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale 5, 4 · 371 - 383

STEPHENSON, W.H., (1959) - Effect of alcohol on the liver J.A.M.A. 171 : 1866 - 1867

THALER, H., (1962) - Die Fettleber und ihre pathogenetische Beziehung zur Lebercirrhose - Virchow Arch. Path. Anat. 335 : 180

VAQUEZ, H., (1921) Maladies du coeur, in : Nouveau traité de Médecine et thérapeutique de A. GILBERT et P. CARNOT - Tome XXIII, Baillière Paris

ARTICLES ORIGINAUX

ALBOT, G., PARTURIER-ALBOT, M., (1956) Les étapes histologiques des hépatites alcooliques depuis le foie normal jusqu'à la cirrhose. Revue de l'alcoolisme 4 : 46 - 56

ALBOT, G., HERMAN, J., FAYE, C.M., CHARDAR, S., (1957) Pathogenesis of alcoholic hepatitis - Amer. J. of Gastroenterology 27: 53 - 69

ARON, E., JACOB, A., (1930) Mort subite par pancréatite hémorragique durant une crise d'alcoolisme aiguë. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1930 : 1321

Assises Départementales sur les cirrhoses des 7 et 8 juin 1958 (1958) L'expansion scientifique française XIII, 3, 178 p., Paris

AUFRECHT, (1895) Die Alkoolische Myocarditis mit nachfolgender Leberer - Krankheit und Zeitweiliger Albuminurie. Deutsches Arch. für Klinische Medizin 615

BANDEL, R., (1928) - Die Trinksitte als häufigste Todesursache der Männer, in : Die alkoholfrage, Berlin - Dahlem, Verlag "Auf der Wacht", Heft 1/2 14 p.

BANDEL, R., (1930) Die spezifische Männersterblichkeit als Masstab der Alkoholsterblichkeit, in : Ergebnisse der Sozialen Hygiene und Gesundheitsfürsorge. Bd. II Leipzig, Georg Theime Verlag, 424 - 492

BANDEL, R., (1932) Nachweis der Alkoholsterblichkeit in der allgemeinen Sterbestatistik. Berlin - Dahlem, Verlag Auf der Wacht, 35 p.

BERNARD, A., DELATRE, A., LAMELIN, P., (1964) L'action de l'alcool sur la muqueuse gastrique sa propriété hygroscopique et déshydratante Arch. Mal. App. Dig. et Nutr. 53, 128

BERNARD, A., LAMELIN, P., DELATRE, A., (1965) - L'action hygroscopique et déshydratante de l'alcool sur les tissus vivants II: le foie vasculaire - Presse Méd. 73 ; 45 : 2539

- BERTILLON, J., (1889) De la morbidité et de la mortalité professionnelle - Annuaire statistique de la ville de Paris 1889 : 86 - 236
- BERTRAND, L., REYNOLDS, T.B., MICHEL, H., (1966) Nécrose hyaline sclérosante du foie alcoolique - Presse Méd. 74, 55 : 2837
- BEST, C., HARTROFT, W.S., LUCAS, C.C., RIDOUT, J.M., (1949) Liver Damage produced by alcohol or sugar and its prevention by cholin. Brit. Med. J. 2 : 1001
- BOCKUS et RAFFENSBERGER (1948) Acute pancreatitis - N.Y. State Med. J. 48 : 2232
- BRESARD, M., (1966) - Quelques aspects de la consommation des boissons en France Cahiers de Nutrition et de Diététique I : 2
- CAMATTE, R., GAUTHIER, A.P., SARLES, H., (1964) Etiologie des pancréatites aiguës. Arch. Mal. App. Dig. 53, 7-8 : 898
- DALGAARD, B., (1956) Pancreatitis as the cause of sudden death in alcoholics - Acta Path. micr. Scandinavica XXXIX, 3 : 185
- DARIC, J., (1949) Mortalité, profession et situation sociale - Population 4 : 671 - 694
- DILUZIO, N.R., (1958) Effect of acute ethanol intoxication on liver and plasma lipid fractions of the rat - Amer. J. Physiol. 194 : 453
- DREILING, D.A., RICHMAN, A., FRADKIN, N.F., (1952) The role of alcohol in the etiology of pancreatitis Gastroenterology 30 : 636 a study of the effect of intravenous alcohol on the external secretion of pancreas
- ERB, W.H., GRIMES, E.L., (1960) Pseudocysts of the pancreas Amer. J. Surg. 100 : 30
- ERENOGLU, E., EDREIRA, G.J., PATEK, J.A., (1964) Observations on patients with Laennec cirrhosis receiving alcohol while on controlled diets - Ann. of internal medicine 60, 5

FEBVAY et AUBENQUE (1957) La mortalité par catégorie professionnelle Etudes Statistiques (I.N.S.E.E.) 3 : 39 - 44

GADRAT, J. RIBET, A., FEDOU, R., (1964) Considérations physiopathologiques à propos de 37 cas de pancréatite chronique de l'adulte. Arch. Mal. App. Dig. et Nut. 53, 3, 292 - 300

GLYNN, L.E., HIMSWORTH, H.P., LINDAN, O., (1948) Experimental production and development of diffuse hepatic fibrosis ("portal cirrhosis") Brit. J. Exp. Path. 29 : 1

HARGROVE, M.D. Jr, GALAMBOS, J.T., RAAEN, T.D., (1962) Relationships between alcoholism and morphogenesis of cirrhosis Southern Med. 55 : 483

HARPER, A.E., MONSON, W.J., BENTON, D.A., WINJE, M.E., ELVEHJEM, C.A. (1954) Factors other than choline wich affect the deposition of liver fat. J. Biol. Chem. 206 : 151

HERCOD, R., (1905) Les boissons alcooliques et la longévité. Les annales antialcooliques, Paris, Janvier : 5 - 12

HERFORT, K., (1963) Etiology of chronic relapsing pancreatitis Gastroenterologia 100, 3 : 149 - 156

HONG, S.S., CHIN, D.S., CHO, T.S., KIM, S.E., (1962) Experimental pancreatitis induced by alcohol and bile in rabbits - Am. Surg. 156, 6 : 929

JOLIFFE, N., JELLINEK, E.M. (1941) - Vitamin deficiencies and liver cirrhosis in alcoholism - VII : Cirrhosis of the liver - Quest. J. Stud. alcohol. 2 : 544

KNOTT, D.H., BEARD, J.D., (1966) Liver function in apparently healthy chronic alcoholic patients. Am. J. Med. Sci. 255, 3 : 260

KOCH-WESER, D., DE LA HUERGA, J. POPPER, H., (1953) Effect of choline supplements on fatty metamorphosis and liver cell damage in cholin and protein deficiency. J. Nutr. 49 : 443

LAMBLING, A., VILOTTE, J., BERNIER, J.J., (1959). Alcool et muqueuse gastrique. Prog. Med. 87 : 35 - 36

LASARO, E.J., REMIGIO, P.A., DIBENEDETTO, A.D., DREIZIN, D.H., (1966) Dietetics factors in the etiogenesis of pancreatitis - Am. J. of Gastroenterology 45 : 114 - 121

LE MENAGER, J., (1960) Alcoolisme et tuberculose - Etude de 70 hommes hospitalisés pour tuberculose pulmonaire. La Semaine Médicale 9 : 481 - 485

LIEBER, C.S., SCHMID, R., (1961) Effect of ethanol on fatty acid metabolism (stimulation of hepatic fatty acid synthesis in vitro) J. Clin. Inv. 40 : 344

LIEBER C.S., DE CARLI, L.M., (1966) - Study of agents for the prevention of the fatty liver produced by prolonged alcohol intake - Gastroenterology 50, 3 : 316 - 323

LIEBER, C.S., SPRITZ N., (1966) - Effect of prolonged ethanol intake in man : role of the dietary, adipose, and endogenously synthesized fatty acids in pathogenesis of the alcoholic fatty liver - J. of Clin. Inv. 45, 9 : 1400

MADIGAN, F.C., (1957) - Are sex mortality differentials biologically caused ? The Milbank memorial found quaterly April 1967 : 202 - 223

MARTINI, G.A., PHEAR, E.A., RUEBNER, B., SHERLOCK, S., (1957) The Bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects : relation to methionine toxicity - Clin. Sci. 16, 1 : 35 - 51

MENGE, 1950 Mortality experience among cases involving Alcoholic Habits. Proceeding Home Office Life Underwriters Association and the Occupational Committee, Session de mai 1950, volume XXXI, (Commonwealth Press, Worcester Massachussets) p. 70 - 93

MYERS et KEEFER (1934) Acute pancreatitis in acute and chronic alcoholism - New-England J. Med. 210 : 1376

OWENS J., HOWARD, J.M., (1958) Pancreatic calcification in late sequel in the natural history of chronic alcoholism and alcoholic pancreatitis - Ann. Surg. 326 - 338

PAXTON et PAYNE (1948) Acute pancreatitis : a statistical review of 307 established cases of acute pancreatitis S.G.O. 86 : 69

PEQUIGNOT, G., (1958) Enquête par interrogatoire sur les circonstances diététiques de la cirrhose alcoolique en France. Bulletin de l'Institut National d'Hygiène 3 : 719 - 739

PEQUIGNOT, G., (a 1963) Les enquêtes par interrogatoire permettent-elles de déterminer la fréquence de l'étiologie alcoolique des cirrhoses du foie. Bulletin de l'Académie de Médecine 147, 3 - 4 : 90 - 97

PEQUIGNOT, G., (b 1963) Die Rolle der Alkohols bei der Ätiologie von Leberzirrhosen in Frankreich - Münchener Medizinische Wochenschrift 103, 31 : 1464 - 1468

PEQUIGNOT, G., (a 1965) Les enquêtes individuelles comme moyen d'études des relations entre les habitudes alimentaires et les maladies Proceeding 4th International Congress of Dietetics, Stockholm, Sweden, 1965 : 127 - 135

POPPER, H., SZANTO, P.B., ELIAS, H. (1955) Transition of fatty liver into cirrhosis Gastroenterology 26 : 183 - 192

RICH et DUFF (1936) Experimental and pathological studies on the pathogenesis of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull. Johns Hosp. Hop. 58 : 212

RUBIN, E., KRUS, S. POPPER, H., (1962) Pathogenesis of post necrotic cirrhosis in alcoholics. Arch. Path. April 1962 - Abstraction : Gastroenterology 1963, 44, 1 : 86

RUBIN, E., LIEBER, C.S., (1967) Early fine structural changes in the human liver induced by alcohol - Gastroenterology 52, 1 : 1

SARLES H., PASTOR, J., BARTHELEMY, M., LE ROY, F., AMBROSI, L., SARLES, J.C., (1963) Données statistiques sur l'étiologie des pancréatites calcifiantes (Enquête alimentaire. Test à la sueur). Revue Française d'études cliniques et biologiques VIII, 3 : 276 - 281

SCHWARTZ, D., LELLOUCH, J., FLAMANT, R., DENOIX, P., (1962) Alcool et cancer. Résultat d'une enquête rétrospective. Rev. Franc. Et. clin. biol. VII, 7 : 590 - 604

SCHWARTZ, D., LASSERRE, O., FLAMANT, R., LELLOUCH, J., (1966) Alcool et cancer. Etude de pathologie géographique portant sur 19 pays. Europ. J. Cancer 2 : 367

SUMMERSKILL, W.H., JONES, C.M., MALLORY, T.B., (1957) Response to alcohol in chronic alcoholics with liver disease. Lancet I : 335

TAKADA, A., PORTA, E.A., HARTROFT, W.S., (1967) Regression of dietary cirrhosis in rats fed alcohol and a "super diet" Evidence of a non hepatotoxic nature of ethanol. Amer. J. of Clin. Nut. 20, 3 : 213

TREMOLIERES, J., CARRE, L., SCHEGGIA, E., DELCROIX, P., POTET, F., (1963). Pancréatites alcooliques. Etudes des bases de la thérapeutique Revue de l'Alcoolisme 9, 3 : 171 - 186

VACHON, A., LEJEUNE, E., GRIVET, A., (1953) L'intestin grêle au cours des hépatites chroniques alcooliques. Etude préliminaire - Lyon Médical 189 : 317 - 323

WEGMANN, R., VERNE, J., (1964) Cinétique histoenzymatique des effets de l'alcool sur la muqueuse gastrique des rats blancs Wistar. Arch. Mal. App. Dig. et Nut. 53, 4 : 427 - 432

WIENER et TENNANT (1938) A statistical study of acute hemorrhagic pancreatitis. Am. J. Med. Sci. 196, 167

WILLIAMS, A.W., (1956) Effects of alcohol on gastric mucosa Brit. Med. J. 1956, 256 - 259
